Aus der Neurochirurgischen Klinik der Universität
Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. J. Gerlach

DER EINFLUSS VON HYPOPHYSEKTOMIE UND HYPOTHALAMISCHER KERNLÄSION AUF DIE WIRKUNG VON INTRACEREBRAL-STEREOTAKTISCH IMPLANTIERTEN GONADOTROPINEN BEI DER INFANTILEN RATTE

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Alex Lapp
aus Hammelburg

Würzburg 1967

Aus der Neurochirurgischen Klinik der Universität
Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. J. Gerlach

DER EINFLUSS VON HYPOPHYSEKTOMIE UND HYPOTHALAMISCHER KERNLÄSION AUF DIE WIRKUNG VON INTRACEREBRAL-STEREOTAKTISCH IMPLANTIERTEN GONADOTROPINEN BEI DER INFANTILEN RATTE

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Alex Lapp
aus Hammelburg

Würzburg 1967

Referent: Professor Dr. med. J. Gerlach

Tag der Promotion: 31. 10. 67

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

MEINER MUTTER GEWIDMET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544724_0056

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	1
B. Material und Methodik	7
a) Operationen	8
1. Hypophysektomie	8
2. Koagulation	10
3. Instillation	11
α) Herstellen der Hormonmischung	11
ß) Bestimmung der Hormondosis eines Instillates	12
b) Sektion und Bearbeitung	14
C. Anatomische Befunde	16
a) Schichteinteilung	17
b) Tuberkerne	18
c) Ergebnisse	18
D. Diskussion	35
E. Zusammenfassung	39
F. Literaturverzeichnis	I

Alle Aufnahmen wurden zum Druck verkleinert

A. EINLEITUNG

Die Wirkungsweise der Gonadotropine hatte schon BERTHOLD (1849) erkannt, wenngleich auch zur damaligen Zeit diese Hormone und ihre Bildung im Hypophysenvorderlappen noch völlig unbekannt waren. Er stellte fest, daß sich die Kastrationsfolgen bei Hähnen durch Auto- und Homoiotransplantation der Hoden verhindern lassen. Am Schluß seiner Mitteilung heißt es wörtlich:
"Da nun aber an fremde Stellen transplantierte Hoden mit ihren ursprünglichen Nerven nicht mehr in Verbindung stehen können und da es, wie aus dem dritten Satze einleuchtet, keine spezifischen, der Secretion vorstehenden Nerven giebt, so folgt, daß der fragliche Consensus durch das productive Verhältnis der Hoden, h.h. durch deren Einwirkung auf das Blut, und dann durch entsprechende Einwirkung des Blutes auf den allgemeinen Organismus überhaupt, wovon allerdings das Nervensystem einen sehr wesentlichen Theil ausmacht, bedingt wird."

KNAUER veröffentlichte 1896 eine Arbeit über geglückte Ovartransplantationen bei Kaninchen, der bald Arbeiten von anderen Autoren (GRIGORIEFF, HALBAN) folgen sollten.

Noch bevor also die Adenohypophyse als Ort der Bildung dieser auf die Gonaden wirkenden Hormone bekannt und noch bevor ihre chemische Konstitution aufgeklärt war, stand auf Grund tierexperimenteller Ergebnisse ihr Wirkungsweg fest: sie stimulieren hämatogen ihre Erfolgsorgane, die Gonaden.

Dafür sprechen nicht nur die Implantationsversuche, sondern auch die Testung der industriell gewonnenen Gonadotropine an hypophysekto-

mierten Tieren und die hormonelle Substitutionstherapie der modernen Medizin.

Die Wirkungsweise der Gonadotropine von der Hypophyse in situ auf die Ovarien geschieht, wie oben bereits erwähnt, auf hämatogenem Wege.

Allgemein bekannt ist die rückwirkende Beeinflußbarkeit der Bildung von Gonadotropinen, bzw. der Gonadotropinausschüttung durch die Sexualhormone. In feinem Wechselspiel zwischen Gonadotropin- und Sexualhormonausschüttung, d.h. zwischen Hypophysenvorderlappen und untergeordneter Drüse, in diesem Falle dem Ovar, wird das innere Milieu des Organismus auf eine dem jeweiligen Bedarf angepaßte Höhe eingestellt und auf dieser Höhe konstant erhalten. (= Homoeostase). Dieser homoeostatische Regulationsmechanismus wird durch vegetative Zentren gesteuert, die im Hypothalamus gelegen sind. Betrachten wir nun die Wirkungsweise der Gonadotropine unter Einschluß dieser Zentren, also unter Einschluß des Zentralnervensystems, so ergeben sich folgende zwei Hypothesen, die kurz besprochen werden sollen.

Die erste Hypothese geht auf eine von HOHLWEG und JUNKMANN (1932) gemachte Beobachtung an Rattenexperimenten zurück. Es wurden Ratten kastriert und diesen Tieren Ratten-Hypophysen implantiert.
"Nach vier Wochen, einer Zeit, die zur Ausbildung der Kastratenerscheinungen des Vorderlappens genügt, wurden die Tiere getötet und sowohl die eigene, wie auch die implantierte Hypophyse untersucht. Durchgehend zeigte die erstere typische Kastrationsfolgen. Das Implantat ließ derartige Veränderungen vermissen." (Durch Überfunktion bedingte morphologische Veränderungen).

Werden ausgebildete Kastratshypophysen in normale Ratten implantiert, so sind drei Wochen nach der Implantation die Kastrationserscheinungen geschwunden. Das gleiche Resultat ergibt sich bei Implantation in kastrierte Ratten. Da nach Loslösung der Kastratenhypophyse aus ihren nervösen Verbindungen offensichtlich eine Rückbildung der durch Überfunktion bedingten morphologischen Veränderungen eintritt, folgern die Autoren hieraus folgende Beziehung zwischen Hypophyse, Zentralnervensystem und Keimdrüse:

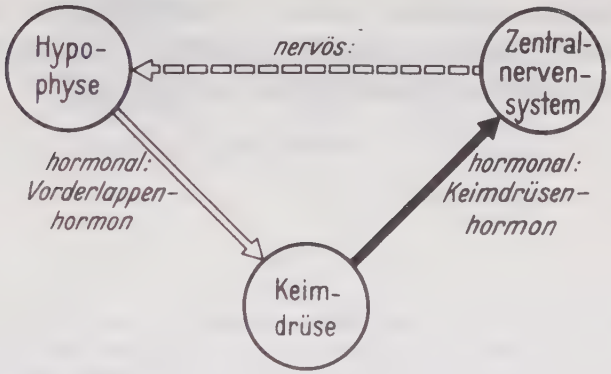


Abb. 1: Verminderter Sexualhormongehalt im Blut stimuliert ein hypothetisches Sexualzentrum nervöser Natur, was zu gesteigerter Sekretion des Hypophysenvorderlappens führt.

SPATZ, DIEPEN und GAUPP (1948) nehmen an - und hiermit kommen wir zur zweiten Hypothese, die zur Diskussion steht - daß bestimmte Kerne im Hypothalamus die gonadotrope Tätigkeit der Adenohypophyse auf dem Weg über zentripetale Nervenfasern (Tractus tubero -

hypophyseus) kontrollieren. Es handle sich um die hypophysennahen, kleinzelligen Kerngruppen im medialen Feld des Tuber cinereum.

Die Nervenendigungen dieses Tractus tubero-hypophyseus in der äußeren Zone des Infundibulum sollen befähigt sein, unter anderem auf die gonadotropen Hormone der Adenohypophyse zu reagieren. (Es handle sich hier um Chemorezeption). Je nach der Stärke der gonadotropen Sekretion finde eine vom Tuber cinereum ausgehende zentral - nervöse direkte Regulation der Keimdrüsen statt, vermutlich über den Tractus parependymalis. (LARUELLE, KRÜCKE 1949).

Diese Hypothese würde auch, von anderen Faktoren wie z. B. Ausfall der physiologischen Wärmeregulation abgesehen, die bei querschnittsgelähmten Patienten auftretende Hodenatrophie erklären.

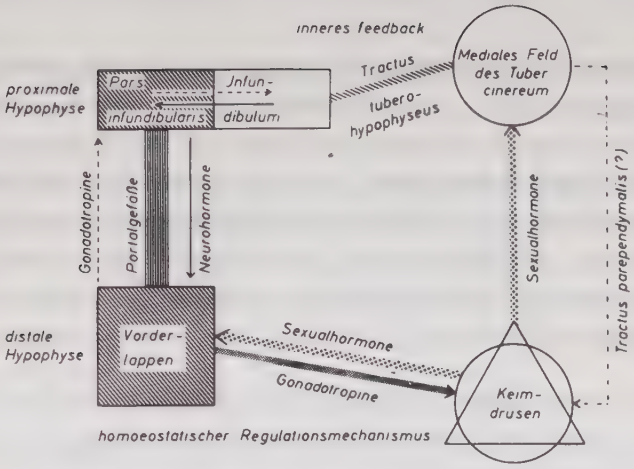


Abb. 2: In das zwischen Adenohypophyse und Tuber cinereum gelegene Infundibulum dringen die sogenannten Spezialgefäße ein. Sie enthalten die Hormone des HVL. Der Hormongehalt, bzw. die Höhe des Hormonspiegels, wird von den Nervenfasern des Tractus tubero-hypophyseus rezipiert, die ihre Impulse dann an das Tuber cinereum weiterleiten. Von dort aus erfolgt eine direkt zentral nervöse Steuerung der Keimdrüsen über den Tractus parependymalis.

Unter Hinweis auf die Untersuchungen von HARRIS (1949 - 1956) und auf neueste elektronenmikroskopische Befunde von DUFFY und MENEFEE (Kaninchen: 1965), sowie von SZENTÁGOTHAI (Katze: 1965), muß angenommen werden, daß die Beziehungen der Endigungen des Tractus tubero-hypophyseus zu den Spezialgefäßen im Sinne eines Stoffaustausches (Neurosekretion) erfolgt.

Durch klinische und tierexperimentelle Befunde wurde die Tatsache erhärtet, daß der Wirkwert zugeführter Hormone von der Art der Darreichung und von den Resorptionsbedingungen am Ort der Applikation abhängig ist.

Nach Instillation von gonadotropem Hormon in den Hypothalamus (Tuber cinereum) der infantilen, weiblichen Ratte ergeben sich höhere Wirkwerte - meßbar an Uterus- und Ovarialvergrößerung - als nach subcutaner Instillation (ENGELHARDT 1956). Die höchsten Wirkwerte waren dabei nach Instillation in das Areal der kleinzelligen Kerne des Tuber cinereum zu verzeichnen. Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse wurde über folgende Möglichkeiten der Wirkung der in den Hypothalamus instillierten Gonadotropine diskutiert:

1.) Über besonders günstige Resorptionsbedingungen am Ort der Applikation in den allgemeinen Kreislauf (Angioarchitektonik, Vaskularisation, Nähe des Liquors).

2.) Über die direkte Wirkung der Hormone auf die kleinzelligen Tuberkerne.

3.) Über die direkte Wirkung der Hormone auf die Adenohypophyse.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, daß in diesem Abschnitt des Hypothalamus anatomische, bzw. topographische Besonderheiten vorliegen, die eine Resorption oder Einwirkung der Hormone auf die Sexualorgane begünstigen. Inwieweit dabei die kleinzelligen, hypophysennahen Kerngebiete oder die Adenohypophyse selbst teilhaben, sollte im vorliegenden Experiment durch Ausschaltung der kleinzelligen Kerngebiete im Tuber cinereum mittels E l e k t r o k o a g u l a t i o n und durch Versuche am h y p o p h y s e k t o m i e r t e n Tier geklärt werden.

B. MATERIAL UND METHODIK

Das Experiment wurde an weiblichen, infantilen Ratten (Wistrar) vorgenommen, deren Körpergewicht maximal 40 g betrug.

21 infantilen, weiblichen Normaltieren wurde der Uterus exstirpiert, vom Bindegewebe freipräpariert und auf einer Torsionswaage gewogen.

12 Tiere wurden hypophysektomiert, anschließend wurden ihnen 0,15 RE = Ratteneinheiten Stutenserumgonadotropin ("Anteron" Schering) i.t. = ins Tuber cinereum appliziert.

10 hypophysektomierte Tiere bekamen 0,3 RE Stutenserumgonadotropin i.t. verabreicht.

5 Tiere wurden nach Hypophysektomie mit 0,3 RE s.c. = subcutan, d.h. das Instillat wurde unter die Fascie des M. glutaeus maximus verbracht, behandelt.

13, bzw. 20 Tiere, bekamen nach Elektrokoagulation im Tuber cinereum 0,15 bzw. 0,3 RE ebenfalls subcutan verabreicht.

57 infantilen, weiblichen Normaltieren wurden 0,3 RE s.c. (16 Tiere), 0,3 RE i.t. (19 Tiere), und fr. = in den Frontalpol (22 Tiere) stereotaktisch instilliert.

Die Gesamtzahl der bearbeiteten Tiere betrug 138.

Hinzu kommen zum Vergleich (siehe Punktediagramm Seite 21) 54 Tiere, die mit 0,15 RE s.c., fr. und i.t. behandelt wurden. (Aus ENGELHARDT, 1956).

a) Operationen

1. Hypophysektomie

Die Hypophysektomie erfolgte nach der Methode von P.E. SMITH. Da in der Literatur noch keine eingehende Beschreibung dieses Eingriffes, mit Ausnahme einer von WEISSCHEDEL (1944) verfaßten Mitteilung vorliegt, sei er im Folgenden kurz skizziert:

Das mit Äther narkotisierte Tier wird in Rückenlage fixiert, wobei auf besonders sorgfältige Halterung des Kopfes zu achten ist. In der Medianlinie des Halses wird ein ungefähr 2-3 cm langer Hautschnitt gelegt. Der Fortgang der Operation erfolgt unter einer binocularen Lupe.

Nach Durchtrennung der Fascia colli superficialis schiebt man die bei der Ratte relativ große Glandula submandibularis zur Seite, durchtrennt die Fascia colli media und spaltet die beiden Mm. sternohyoidei in der Medianlinie voneinander. Man schiebt die beiden Muskeln zur Seite, worauf die Trachea sichtbar wird. Einige Millimeter caudalwärts von der Cartilago thyreoidea wird das Tier tracheotomiert und eine kleine Trachealkanüle eingeführt. Im Winkel zwischen M. omohyoideus und M. sternohyoideus, den beide etwas lateral von ihrem Ansatz am Hyoid bilden, geht man mit einem feinen Spatel ein und tastet sich vorsichtig zur Schädelbasis vor. Man entfernt stumpf die praevertebrale Muskulatur, schiebt den Pharynx zur Seite und sucht die Medianlinie der Schädelbasis auf, welche eine feine knöcherne Leiste aufweist. Nun zieht man den Spatel auf der Medianlinie der Schädelbasis oralwärts und gelangt zur Sutura sphaeno-occipitalis, die sich auf Grund ihrer beim infantilen Tier noch knorpeligen Konsistenz als heller Streifen deutlich, auch makroskopisch erkennbar, gegen die Umgebung abhebt.

Mit einem Zahnbohrer wird hier der Schädel trepaniert und zwar ist die Trepanationsstelle so zu wählen, daß sich die Sutur im unteren Drittel

des Bohrloches befindet. Die Trepanation ist beendet, wenn nur noch eine dünne Knochenplatte vorhanden ist. Diese läßt sich mit einem feinen Häkchen relativ leicht heraushebeln. Es bietet sich nun unter der Lupe folgender Situs:

Caudalwärts der Pons, oralwärts die Hypophyse, speziell der Hypophysenvorderlappen. S. Abbildung

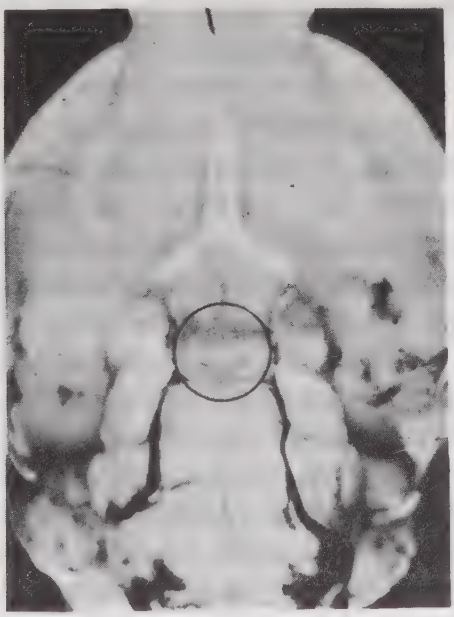


Abb. 3: Der Kreis umschreibt das Gebiet des Rattengehirnes, das nach Trepanation und Betrachtung von der Schädelbasis aus zur Darstellung kommt. Vergrößerung ungefähr 5 1/2 fach.

Nach Spaltung der Kapsel läßt sich die Hypophyse mit einem Sauger leicht entfernen.

Zweifellos stellt dieser Eingriff für die Tiere einen enormen Streß dar. Trotzdem wurde von der postoperativen Gabe von NNR-Hormonen Abstand genommen, um die Ergebnisse nicht durch zusätzliche Mengen von Oestrogenen und Progesteron, die in den NNR-Präparaten in geringer Quantität enthalten sind, zu verfälschen.

2. Koagulation

Das mit Äther narkotisierte Tier wird in Bauchlage unter einem Zielgerät, das die Orientierung im Raum ermöglicht, fixiert. Die indifferente Elektrode des Diathermiegerätes wird unter das Tier gelegt. Nach Anlegen eines Hautschnittes in der Medianlinie des sicher fixierten Kopfes wird das zarte Periost der Schädelkalotte abgeschoben und der Schädel mit einem Zahnbohrer beiderseits der Medianlinie etwa 1 mm hinter der Coronarnaht trepaniert. Nach Spalten der Dura mittels eines feinen Häkchens läßt sich die am Zielgerät befestigte differente Elektrode leicht durch die Trepanationslöcher einführen. Sie besteht aus zwei dünnen, miteinander verbundenen Glasröhrchen von etwa 1 mm lichter Weite, in deren Lumen sich jeweils 1 Stahldraht befindet, der am Ende der Glasisolation ungefähr 1 mm vorsteht. Um die gewünschten Koagulationsstellen zu treffen, bietet sich folgende Möglichkeit der Orientierung: Führt man die Elektroden senkrecht zur Tangente der Schädelkalotte 7 mm tief ein, so gelangt man ins Tuber cinereum einer ungefähr 30 g schweren Ratte. Durch kurzes Drücken einer Fußtaste wird der Stromkreis geschlossen und die Koagulation im Tuber cinereum ausgelöst. Die Tiere vertragen diesen Eingriff sehr gut, auftretende Komplikationen sind ausschließlich auf die Narkose zurückzuführen.

3. Instillation

Das gonadotrope Hormon ("Anteron", Schering) wurde den Tieren intracerebral und subcutan verabreicht.

Als "Instillator" dient eine handelsübliche 18-Kanüle, in der sich ein Mandrin befindet. Durch Drehen an einer Mutter läßt sich der Mandrin auf- und abwärts bewegen. Je nach Höhe des sich im Kanülenlumen befindenden Mandrins entsteht an der Kanülenspitze ein Raum, der zur Aufnahme des Hormons dient. An einer Skala kann man die Höhe dieses Füllraumes ablesen (ENGELHARDT, 1956).

∝) Herstellen der Hormonmischung

Das in trockener Form vorliegende Hormonpräparat wird mit einer indifferenten Substanz, im vorliegenden Fall mit wasserfreier Glucose und einer Spur Indigo-Pulver in einem Achatmörser gut vermischt. Ist das Gemisch gleichmäßig von Indigo-Blau durchsetzt, so kann man auch eine gleichmäßige Verteilung des Hormons innerhalb des Gemisches annehmen. Anschließend wird die fertige Substanz in einen Glaszylinder von ungefähr 2 mm Durchmesser verbracht und mit einem Glasstampfer zusammengepreßt. Luftdichter Verschluß ist unbedingt erforderlich, da die Hormonmischung auf Grund ihres Gehaltes an wasserfreier Glucose stark hygroskopisch ist. Der Zusatz an Indigo-Blau dient zur späteren, genauen Lokalisation der Instillate im Schnittpräparat. Allein auf diese Weise ist es möglich, die Beziehung der Lokalisation des Instillates zu bestimmten hypothalamischen Kernen festzustellen. Diese Methode unterscheidet sich von den früher angewandten intracerebralen Injektionen (HOHLWEG, 1952 und DAUME, 1953).

ß) Bestimmung der Hormondosis eines Instillates

Man stellt die Füllraumhöhe, die nicht mehr als 0,5 mm betragen soll, mit Hilfe der Skaleneinteilung auf diesen Wert ein. Durch mehrmaliges, festes Eintauchen der Kanüle in die zusammengepreßte Hormonmischung füllt sich der Raum an der Kanülenspitze mit dem Hormonpräparat.

Nehmen wir die Füllraumhöhe mit 0,5 mm [1] als konstant an, so läßt sich eine Änderung der Hormondosis entweder durch Wahl verschiedener Weiten des Kanülenlumens oder aber durch Änderung des Verhältnisses Hormon - indifferente Substanz (= in unserem Fall wasserfreie Glucose) erreichen. Verwendet wurde, wie oben bereits erwähnt, eine 18-Kanüle. Es bleibt also noch, das Verhältnis Hormon - indifferente Substanz so zu wählen, daß sich in einem Preßling die gewünschte und zu instillierende Hormondosis befindet. Dies wurde folgendermaßen erreicht (zitiert aus ENGELHARDT 1956):

"Nimmt man, wie wir es im vorliegenden Experiment taten, 5000 iE Stutenserumgonadotropin ("Anteron", Schering) = 250 RE nach EVANS und gibt man dazu soviel wasserfreie Glucose, bis das Gesamtgewicht 35 mg beträgt, zusätzlich einiger weniger Granula Indigo als Indicator, so befinden sich in einem Preßling 0,15 RE = 3,0 iE des nämlichen Hormons.

Es läßt sich auch eine biologische Testung der einzelnen Preßlinge vornehmen. Zu diesem Zweck erfolgt die Auflösung einzelner oder mehre-

---

1) Eine Vergrößerung über diesen Wert hinaus ist nicht empfehlenswert, da eine vollständige Ausstoßung des Hormonpreßlings aus der Kanüle sonst nicht gewährleistet ist.

rer Preßlinge in Wasser und man testet die Mengen gegenüber einem "Standard" im Tierversuch aus".

Ist die Kanüle gefüllt, so wird der "Instillator" an das auch bei der Koagulation verwendete Zielgerät angeschlossen. An der Außenseite der Kanüle haftende Teilchen der Hormonmischung (bedingt durch die Füllung) sind vor der Instillation säuberlich zu entfernen.

Die Lagerung der Tiere zu diesem Eingriff, die Trepanation des Schädels und die Orientierung zur Lokalisation der Instillate erfolgt nach der bereits unter Koagulation (s. d.) angegebenen Methode.

Wurden, wie bei einem Teil der Tiere, 0,15 RE in den Hypothalamus instilliert, so genügte selbstverständlich ein Bohrloch, da in einem Hormonpreßling diese Dosis enthalten ist. Sollten 0,3 RE in den Hypothalamus instilliert werden, so erfolgte dies in Form zweier Hormonpreßlinge von zwei Bohrlöchern aus. Zur Instillation in den Frontalpol wurde der Schädel weiter oralwärts trepaniert.

Bei der subcutanen Verabreichung des Hormons führt man die Kanüle mit der Hand unter die Fascie des M. glutaeus maximus.

Befindet sich die Kanülenspitze an dem gewünschten Ort des Gehirnes oder unter der Muskelfascie, so wird der Hormonpreßling durch Drehen an der Mutter aus der Kanüle ausgestoßen. Es bewährt sich, die Kanüle nicht sofort zurückzuziehen, sondern damit etwa 1 Minute zu warten. Diese Zeit ist nötig, daß sich der Preßling, der nun langsam flüssig wird, vollständig von der Kanülenspitze lösen kann. Der Indigo-Zusatz bleibt, wie die Untersuchung an Schnittpräparaten lehrt, umschrieben am Ort der Instillateabgabe.

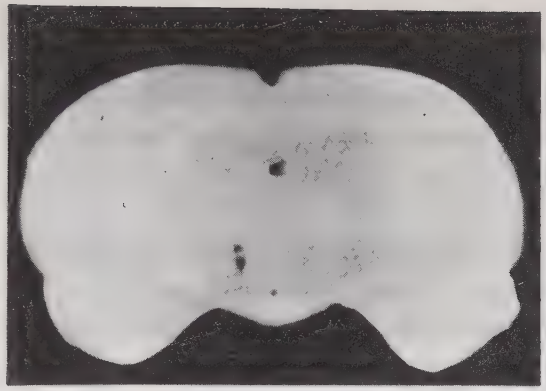
Nach dem Entfernen der Kanüle ist die Instillation beendet.

b) Sektion und Bearbeitung

72 Stunden nach dem jeweiligen Eingriff wurden die Tiere in Äthernarkose getötet. Uteri und Ovarien wurden exstirpiert, unter einer binocularen Lupe vom Bindegewebe freipräpariert und auf einer Torsionswaage gewogen. Die Gewichtszunahme der Ovarien war in allen Fällen so gering, daß sich eine statistische Erfassung und Auswertung nicht lohnte.

Zur Lokalisation der intracerebralen Instillate wurden die Gehirne der so behandelten Tiere präpariert, in 35%igem Formalin fixiert und in Frontalscheiben von etwa 1/2 mm Dicke zerlegt. S. Abbildungen.

4a)



4b)

Die Abbildung 4a zeigt im Frontalschnitt ein einfaches Instillat = 0,15 RE, die Abbildung 4b ein Doppelinstillat = 0,3 RE Stutenserumgonadotropin im Hypothalamus einer etwa 30 g schweren Ratte. Durch den Indigo-Zusatz ist das Instillat auf Grund seiner tiefblauen Färbung makroskopisch gut erkennbar. Vergrößerung ungefähr 7 mal.

C. ANATOMISCHE BEFUNDE

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, existieren zwei Hypothesen über die funktionellen Beziehungen Gonadotropine - Zentralnervensystem - Keimdrüsen.

HOHLWEG und JUNKMANN (1932) stellen die Wirkung der Gonadotropine unter Einschluß des Zentralnervensystems so dar, daß ein Sexualzentrum nervöser Natur auf die Keimdrüsenhormone anspricht, um dann seinerseits auf nervösem Weg die Hypophyse je nach Erfordernis zu vermehrter oder verminderter Hormonausschüttung anzuregen.

SPATZ, DIEPEN und GAUPP (1948) nehmen an, daß bestimmte Kernareale im Hypothalamus die Produktion gonadotroper Hormone im Hypophysenvorderlappen über zentripetale Nervenfasern (= Tractus tubero-hypophyseus) entscheidend beeinflussen. Die Autoren bezeichnen diese Kernansammlungen als "Sexualzentrum".

Histologisch bemerkenswert ist der eindrucksvolle Unterschied zwischen diesen Kerngebieten und denen des Hypophysenhinterlappensystems, also der Unterschied gegenüber den Nuclei supraoptici und Nuclei paraventriculares: Diese Ganglienzellen sind auffallend groß und perikaryonreich, jene klein und protoplasmaarm. Färbt man die histologischen Schnitte nach der von BARGMANN (1949) angewandten Methode mit Chromalaun-Hämatoxylin (nach GOMORI), so kommen an den Endigungen der supraoptico-hypophysären Neurone tiefblaue Granula, sog. "Neurosekret" zur Darstellung. Im tubero-hypophysären System dagegen läßt es sich bei Anwendung der gleichen Färbetechnik nicht nachweisen. Elektronenmikroskopisch findet man elektronendichte, teils weniger dichte Granula, die auf den neurosekretorischen Charakter schließen lassen.

Die anatomische Lokalisation der unter dem Begriff "Sexualzentrum" zusammengefaßten Kerngebiete erfordert auf Grund ihrer Lage im Hypothalamus eine Aufgliederung dieses Anteils des Zentralnervensystems. Das soll im Folgenden geschehen.

a) Schichteinteilung

Betrachtet man, wie in Abbildung 3, ein freipräpariertes Rattengehirn von der Basis aus, so ist der Hypothalamus in weiter Ausdehnung sichtbar. Er wird oral vom Chiasma opticum, lateral von den Gyri hippocampi begrenzt. Caudalwärts ist er vom Hypophysenkörper bedeckt. Nach Entfernung der Hypophyse (Vorderlappen, Zwischenlappen und Hinterlappen = distale Hypophyse nach SPATZ) käme, vom Diaphragma sellae und leptomeningealem Gewebe verdeckt, das Corpus mamillare zum Vorschein. Einige mm caudalwärts vom Chiasma opticum ist der Hypophysenstiel sichtbar.

Wir denken uns nun den Hypothalamus in drei Frontalscheiben zerlegt:

Frontalschnitte durch das Chiasma opticum und vor dem Ansatz des Hypophysenstiels ergäben die
Frontalscheibe I = Chiasmagegend.

Die caudalwärts folgende Scheibe bis zum Beginn des Hypophysenkörpers ergäbe die Frontalscheibe II. Sie enthält also in ihrem basalen Teil die gesamte proximale Hypophyse, also den Hypophysenstiel (Pars infundibularis + Infundibulum) und von den kleinzelligen Kernen im wesentlichen den Nucleus infundibularis, dorsalwärts folgende Anteile des Nucleus ventromedialis und dorsomedialis. Auf Einzelheiten der topographischen Anordnung kommen wir weiter unten zurück.

Frontalschnitte kurz vor dem Hypophysenkörper und in Höhe des Corpus mamillare ergäben die
Frontalscheibe III = Corpus mamillare-Gegend.
Sie enthält im basalen Abschnitt den Hypophysenkörper, der aber selbst

mit dem Corpus mamillare keine Beziehung hat.
(Wir sprechen im Folgenden jeweils nur von Frontalscheibe I, II oder III).

Die kleinzelligen Kernareale, die SPATZ und Mitarbeiter (1948-1955) unter dem Begriff "Sexualzentrum" zusammenfassen, liegen vorzugsweise in der Frontalscheibe II. Erforderlich ist nun noch ihre genauere Bestimmung.

b) Tuberkerne

An Hand einer schematischen Darstellung - es handelt sich in Abbildung 5 um die sog. Frontalscheibe II des Hypothalamus einer Ratte - seien die anatomische Lage dieser Kerngebiete und ihre Nomenklatur näher erläutert:

In engem Kontakt zum Recessus infundibuli liegt 1. Der Nucleus tuberis infundibularis, SPATZ, DIEPEN, GAUPP 1948, (= Nucleus arcuatus nach KRIEG, 1932. Erstmals wurde dieser Kern von NISSL, 1913, gesehen). Lateral von ihm finden wir 2. Den Nucleus principalis tuberis (CAJAL, 1913) (= Nucleus hypothalamicus ventromedialis, GURDJIAN). Dorsal von den beiden Erstgenannten ist 3. Der Nucleus hypothalamicus dorsomedialis lokalisiert. Das 4. umschriebene und genauer bezeichnete Kerngebiet, die Area periventricularis posterior, kommt in der schematischen Zeichnung nicht zur Darstellung.

c) Ergebnisse

Bei Betrachtung und Beurteilung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, daß intracerebrale Instillation von gonadotropen Hormonen dann die höchsten Wirkwerte hervorruft, wenn das Hormoninstillat im Hypothalamus und hier wiederum speziell im Gebiet der kleinzelligen Kerne des

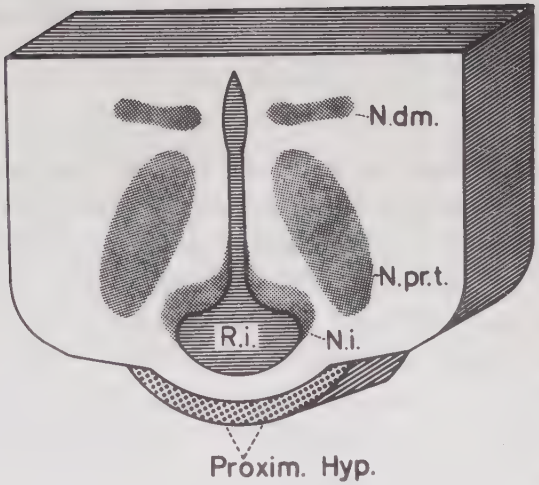


Abb. 5: Frontalscheibe II vom Hypothalamus einer Ratte. N.i. = Nucleus infundibularis, N.pr.t. = Nucleus principalis tuberis, N.dm. = Nucleus dorsomedialis. In der Mitte der spaltförmige, sich zum Recessus infundibuli = R. i. erweiternde III. Ventrikel

Tuber cinereum lokalisiert wurde. (ENGELHARDT, 1956). Es ist dies der Abschnitt des Hypothalamus, der im Vorangehenden als Frontalscheibe II = Infundibulumgegend bezeichnet wurde und der auch im Folgenden weiter so bezeichnet werden soll. Bei Instillation von Gonadotropinen in den Hypothalamus, aber auch bei Koagulation in diesem Anteil des Zentralnervensystems war es daher von Bedeutung, vor allem die kleinzelligen Kernareale des Tuber cinereum, also die sog. Frontalscheibe II zu treffen.

Um die Schwankungen des Körpergewichtes der einzelnen Tiere bei Auswertung der Befunde mit in Rechnung zu stellen, wurde das Uterusgewicht in mg auf 100 g Körpergewicht des jeweiligen Tieres bezogen. D.h., das Uterusgewicht wurde in mg-% angegeben. Von einer deutlich positiven Reaktion der Uteri nach Gabe von Gonadotropinen - ob subcutan oder intracerebral spielt hier keine Rolle - konnte dann gesprochen werden, wenn das Uterusgewicht einer etwa 30 g schweren Ratte über 100 mg% lag. In diesem Fall war dann bereits makroskopisch eine Dilatation der Uterushörner, eine starke Gefäßinjektion und eine Transparenz der Uteruswand erkennbar. Diese Transparenz ist auf eine sehr lebhafte Tätigkeit der schleimproduzierenden Drüsen zurückzuführen.

An Hand des folgenden Punktediagramms seien die Ergebnisse im einzelnen näher besprochen und erläutert. Es zeigt die Abhängigkeit der Größe der Uterusgewichte von der Dosis (in RE = Ratteneinheiten) des zugeführten gonadotropen Hormons, vom Applikationsort (s.c. = subcutan oder i.c. = intracerebral) und vom jeweiligen Eingriff (Hypophysektomie oder Koagulation).

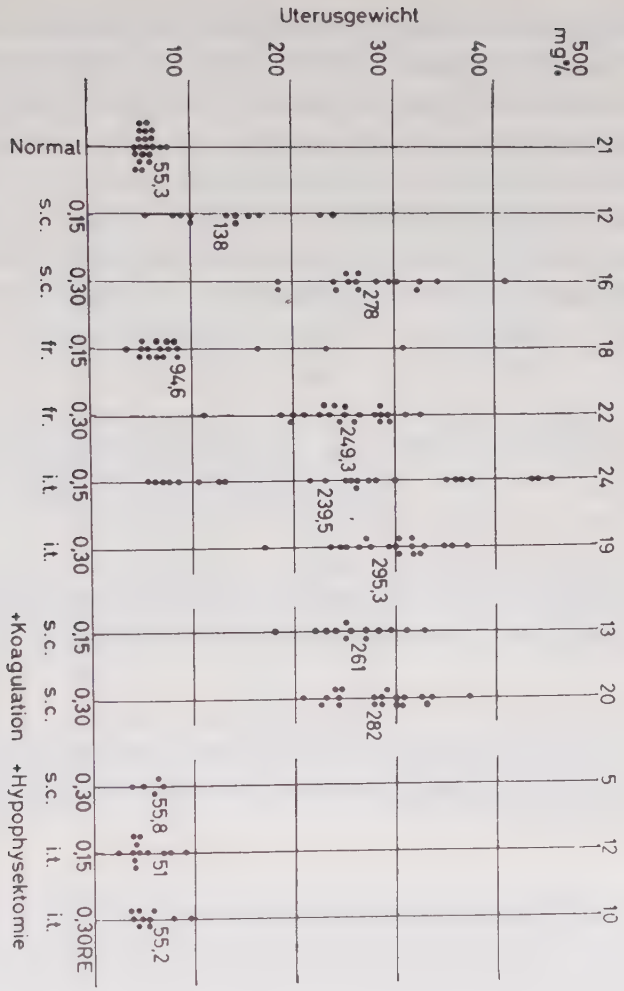


Abb. 6: Punktediagramm. Uterusgewicht in mg% in Abhängigkeit von der applizierten Dosis (RE) Stutenserumgonadotropin ("Anteron" Schering), vom Ort der Applikation (s. c. = subcutan; fr. = in den Frontalhirnpol; i.t. = in das Tuber cinereum) und vom jeweiligen Eingriff (Hypophysektomie oder Koagulation). Die Anzahl der Tiere ist über den Ordinaten vermerkt. Neben den Punkten ist das Mittelgewicht der Uteri angegeben.

1. Bei Normaltieren liegt das Mittelgewicht der Uteri um 55, 3 mg%. Eine deutliche Abweichung von diesem Wert war nicht festzustellen, sondern eine enge Gruppierung der gefundenen Werte in diesem Gewichtsbereich.

2. Nach subcutaner Applikation von 0, 15 RE reagierten von 12 Tieren 7 deutlich positiv, d. h., die Uterusgewichte lagen über 100 mg%, bei 2 Tieren sogar über 200 mg%. Eine Streuung der Werte im Bereich von 50 - 250 mg% läßt sich aus dem Punktediagramm leicht ersehen, wobei der Mittelwert der Uterusgewichte bei 138 mg% liegt.

Die Gruppe der mit 0, 3 RE s. c. = subcutan behandelten Tiere zeigte insgesamt eine positive Reaktion. Eine Streuung der Werte ist ebenso vorhanden, wie bei den mit 0, 15 RE s. c. behandelten Tieren. Bei grober Schätzung an Hand des Diagramms kann man sagen, daß, bei einem Mittelgewicht der Uteri von 278 mg%, der Streuungsbereich um circa 140 mg% höher liegt als nach subcutaner Applikation von 0, 15 RE.

3. Mit 0, 15 RE fr. = in den Frontalhirnpol, behandelte Tiere zeigten eine insgesamt nur schwache Reaktion. Der Mittelwert von 94, 6 mg% liegt nur wenig über dem der Normaltiere. Nur in 3 Fällen lag er über 100 mg%.

Im Vergleich zur vorangegangenen Gruppe war die Reaktion der mit 0, 3 RE fr. behandelten Tiere ganz erheblich stärker. Die Uterusgewichte gruppieren sich ziemlich eng um einen Mittelwert von 249, 3 mg%. Hierzu sei jedoch bemerkt, daß dabei bewußt auch Werte von Tieren mit in das Diagramm aufgenommen wurden, bei denen das Hormondepot innerhalb des Balkens oder in Balkennähe lag. Die hieraus sich ergebende Beziehung zu den Seitenventrikeln, also zum inneren Liquorraum, ist von erheblicher Bedeutung. Dies ließ sich auch im Tierexperiment bestätigen. KENT gelang es 1948 und später zusammen mit LIEBERMANN

(1949), durch Injektion von 0,025 mg Progesteron (Corpus-luteum-Hormon) in öliger Lösung in den lateralen Ventrikel bei kastrierten und mit Follikelhormon vorbehandelten Hamsterweibchen Paarungsreflexe ("psychic estrus") auszulösen; bei subcutaner Verabreichung waren 0,1 mg nötig, um denselben Effekt zu erzielen. Auch gibt es Untersuchungen, bei denen Gonadotropine in den Seitenventrikel injiziert (nicht stereotaktisch instilliert) wurden. Auch sie zeigen erhebliche Wirkwertssteigerungen gegenüber der üblichen Verabreichung (HESS, 1951).

4. Bei Instillation von 0,15 RE i.t. = in das Tuber cinereum zeigten 5 Tiere nur eine schwache Reaktion. Der Mittelwert liegt um 239,5 mg%, auffällig ist eine ganz erhebliche Streuung.

Die mit 0,3 RE i.t. behandelten Tiere reagierten alle positiv, der Mittelwert von 295,3 mg% liegt nicht bedeutend höher als der der vorangegangenen Gruppe.

5. Nach Applikation von 0,15 RE s.c. und Koagulation im Tuber cinereum ergibt sich, bei nur unerheblicher Streuung, ein Mittelwert von 261 mg%.

Positive Reaktion bei allen Tieren rief auch Instillation von 0,3 RE s.c. nach Koagulation im Tuber cinereum hervor. Die Uterusgewichte lagen um 282 mg%. Inwieweit die kleinzelligen Kerne des Tuber cinereum tatsächlich von der Koagulation erfaßt wurden, dazu hätte es der histologischen Bearbeitung der Gehirnschnitte beduft.

Die makroskopische Lokalisation bzw. die Verteilung innerhalb des in 3 Frontalscheiben zerlegt gedachten Hypothalamus ist in Abbildung 7

zusammengestellt.

		Scheibe I	Frontal-Scheibe II	Scheibe III
Koagulation	0,15 RE s.c.	3	8	2
	0,3 RE s.c.	5	11	4

Abb. 7: Verteilung der Koagulationen im Hypothalamus bei den mit 0,15 bzw. 0,3 RE s.c. behandelten Gruppen von Tieren.

6. Nach subcutaner Verabreichung von Gonadotropinen an hypophysektomierte Tiere ergibt sich keine meßbare Uterusvergrößerung. Die Werte liegen im Bereich um 55,8 mg%, d.h. im Normalbereich.

7. Mit 0,15 RE i.t. läßt sich am hypophysektomierten Tier keine meßbare Uterusvergrößerung erzielen. Keiner der gefundenen Werte lag über 100 mg%, sodaß man, bei einem Mittelwert von 55,8 mg%, von einer deutlich positiven Reaktion hätte sprechen können.

Derselbe Befund läßt sich nach Verabreichung von 0,3 RE i.t. am hypophysektomierten Tier erheben. Die Uterusgewichte bewegen sich um den Wert von 55,2 mg%. Die Verteilung der Hormoninstillate in den 3

Frontalscheiben des Hypothalamus ist in Abbildung 8 zusammengestellt.

		Scheibe I	Frontal – Scheibe II	Scheibe III
Hypophysektomie	0,15 RE i.t.	2	9	1
	0,3 RE i.t.	3	6	1

Abb. 8: Verteilung der Hormoninstillate (0,15 bzw. 0,3 RE Stutenserumgonadotropin) im Tuber cinereum von hypophysektomierten Ratten.

Nachdem der Mittelwert der Uterusgewichte, ausgedrückt in mg%, bestimmt war, wurde die mittlere Abweichung vom Mittelwert nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Mittlere Abweichung vom Mittelwert} = \pm \sqrt{\frac{\text{Summe der Abweichg.}^2}{n\,(n-1)}}$$

n ist die Anzahl der jeweils bearbeiteten Tiere.

Infantile, weibliche Normaltiere

Nr.	Gew. d. Tieres in g	Gew. d. Uterus in mg
1	25	18
2	25	16
3	25	14
4	30	16
5	30	16
6	30	15, 5
7	27	13, 5
8	29	17, 5
9	30	18
10	25	15
11	30	15
12	29	15, 5
13	26	13, 5
14	30	15
15	25	14
16	29	18
17	26	13
18	26	14
19	26	13, 5
20	26	14
21	26	14

	Gew. d. Uterus in mg%	Abweichung vom Mittelwert	Quadrat der Abweichung
1	72	+ 17	289
2	64	+ 9	81
3	56	+ 1	1
4	53	- 2	4
5	53	- 2	4
6	50	- 5	25
7	50	- 5	25
8	60	+ 5	25
9	60	+ 5	25
10	60	+ 5	25
11	50	- 5	25
12	51	- 4	16
13	52	- 3	9
14	50	- 5	25
15	56	+ 1	1
16	62	+ 7	49
17	50	- 5	25
18	54	- 1	1
19	52	- 3	9
20	53	- 2	4
21	54	- 1	1

Mittelwert = 55, 3 mg% $\pm \sqrt{\frac{669}{420}} = \pm$ 1, 3

0,3 RE s.c.

Nr.	Gew. d. Tieres in g	Gew. d. Uterus in mg
1	33	87
2	32	131
3	34	87
4	35	99
5	33	100
6	31	83
7	30	97
8	36	107
9	34	110
10	27	93
11	36	67
12	34	91
13	33	61
14	36	87
15	32	81
16	36	88

	Gew. d. Uterus in mg%	Abweichung vom Mittelwert	Quadrat der Abweichung
1	263	- 15	225
2	410	+ 132	17424
3	256	- 22	484
4	283	+ 5	25
5	303	+ 25	625
6	267	- 11	121
7	325	+ 47	2209
8	297	+ 19	361
9	323	+ 45	2025
10	344	+ 66	4356
11	186	- 92	8464
12	267	- 11	121
13	185	- 93	8649
14	242	- 36	1296
15	253	- 25	625
16	244	- 34	1156
	4448		48166

Mittelwert = 278 mg% $\pm\sqrt{\frac{48166}{240}}$ = $\pm$ 14

0, 3 RE fr.

Nr.	Gew. d. Tieres in g	Gew. d. Uterus in mg
1	35	100
2	35	39
3	35	79
4	30	75
5	36	85
6	34	97
7	33	76
8	34	106
9	34	67
10	33	93
11	31	76
12	37	89
13	32	104
14	35	66
15	42	105
16	32	64
17	34	89
18	37	106
19	33	98
20	35	74
21	31	83
22	30	88

	Gew. d. Uterus in mg%	Abweichung vom Mittelwert	Quadrat der Abweichung
1	285, 7	+ 36, 4	1296
2	111, 4	- 137, 9	19044
3	225, 7	- 23, 6	576
4	251, 6	+ 2, 3	4
5	237, 5	- 11, 8	144
6	285, 2	+ 35, 9	1296
7	230, 3	- 19, 0	361
8	311, 7	+ 62, 4	3844
9	198, 5	- 50, 8	2601
10	281, 8	+ 32, 5	1024
11	245, 1	- 4, 2	16
12	240, 5	- 8, 8	81
13	325, 0	+ 75, 7	5776
14	188, 5	- 60, 8	3721
15	250, 0	+ 0, 7	1
16	200, 0	- 49, 3	2401
17	261, 7	+ 12, 4	144
18	286, 4	+ 37, 1	1369
19	296, 9	+ 47, 6	2304
20	211, 4	- 37, 9	1444
21	267, 7	+ 18, 4	324
22	293, 3	+ 44, 0	1936
	5485, 9		49707

Mittelwert = 249, 3 mg% $\pm \sqrt{\frac{49707}{462}} = \pm$ 10, 3

0, 3 RE i. t.

Nr.	Gew. d. Tieres in g	Gew. d. Uterus in mg
1	33	78
2	32	53
3	35	111
4	27	96
5	28	104
6	34	108
7	31	108
8	32	94
9	33	87
10	32	80
11	40	128
12	27	78
13	30	91
14	39	96
15	35	115
16	35	95
17	32	102
18	28	85
19	35	106

	Gew. d. Uterus in mg%	Abweichung vom Mittelwert	Quadrat der Abweichung
1	236, 4	- 58, 9	3481
2	171, 0	- 124, 3	15376
3	317, 1	+ 21, 8	484
4	357, 4	+ 62, 1	3844
5	371, 4	+ 76, 1	5776
6	317, 6	+ 22, 3	484
7	348, 4	+ 53, 1	2809
8	293, 8	- 1, 5	1
9	263, 6	- 31, 7	1024
10	250, 0	- 45, 3	2025
11	320, 0	+ 24, 7	625
12	288, 8	- 6, 5	36
13	303, 3	+ 8, 0	64
14	246, 1	- 49, 2	2401
15	328, 5	+ 33, 2	1089
16	271, 4	- 23, 9	576
17	318, 7	+ 23, 4	529
18	303, 5	+ 8, 2	64
19	302, 8	+ 7, 5	49

Mittelwert = 295, 3 mg% $\pm\sqrt{\frac{40737}{342}}$ = $\pm$ 10, 8

0,15 RE s. c. + Koagulation

Nr.	Gew. d. Tieres in g	Gew. d. Uterus in mg
1	42	108
2	38	103
3	35	109
4	39	86
5	41	95
6	38	103
7	38	92
8	35	115
9	33	98
10	36	65
11	36	102
12	35	88
13	32	82

	Gew. d. Uterus in mg%	Abweichung vom Mittelwert	Quadrat der Abweichung
1	257	- 4	16
2	271	+ 10	100
3	311	+ 50	2500
4	220	- 41	1681
5	232	- 29	841
6	271	+ 10	100
7	242	- 19	361
8	329	+ 68	4624
9	297	+ 36	1296
10	180	- 81	6561
11	283	+ 22	484
12	251	- 10	100
13	256	- 5	25
	3400		18689

$$\text{Mittelwert} = 261 \text{ mg\%} \pm \sqrt{\frac{18689}{156}} = \pm 11$$

0, 3 RE s. c. + Koagulation

Nr.	Gew. d. Tieres in g	Gew. d. Uterus in mg
1	28	65
2	26	79
3	30	73
4	34	97
5	34	111
6	27	75
7	32	89
8	28	93
9	32	99
10	32	93
11	28	80
12	32	98
13	29	97
14	34	83
15	36	87
16	31	65
17	34	102
18	35	86
19	33	75
20	34	102

	Gew. d. Uterus in mg%	Abweichung vom Mittelwert	Quadrat der Abweichung
1	232	- 50	2500
2	373	+ 91	8281
3	243	- 39	1521
4	285	+ 3	9
5	326	+ 44	1936
6	278	- 4	16
7	278	- 4	16
8	332	+ 50	2500
9	309	+ 27	729
10	290	+ 8	64
11	286	+ 4	16
12	306	+ 24	576
13	335	+ 53	2809
14	244	- 38	1444
15	242	- 40	1600
16	209	- 73	5329
17	300	+ 18	324
18	246	- 36	1296
19	227	- 55	3025
20	300	+ 18	324
	5641		34315

Mittelwert = 282 mg% $\pm \sqrt{\frac{34315}{380}} = \pm$ 9, 5

0,3 RE s.c. + Hypophysektomie

Nr.	Gew. d. Tieres in g	Gew. d. Uterus in mg
1	30	14,5
2	32	22
3	38	14,5
4	35	22,5
5	30	18

	Gew. d. Uterus in mg%	Abweichung vom Mittelwert	Quadrat der Abweichung
1	48,3	- 7,5	56,2
2	68,7	+ 12,9	166,4
3	38,1	- 17,7	313,2
4	64,2	+ 8,4	70,5
5	60,0	+ 4,2	17,6
	279,3		623,9

Mittelwert = 55,8 mg% $\pm \sqrt{\frac{623,9}{20}} = \pm 5,6$

0,15 RE i.t. + Hypophysektomie

Nr.	Gew. d. Tieres in g	Gew. d. Uterus in mg
1	30	22,5
2	32	13
3	35	15
4	35	13
5	33	13,5
6	33	13
7	32	13
8	33	12,5
9	31	13,5
10	30	27
11	29	20
12	35	19

	Gew. d. Uterus in mg%	Abweichung vom Mittelwert	Quadrat der Abweichung
1	75,0	+ 24,1	580,8
2	40,6	- 10,3	106,0
3	42,8	- 8,1	65,6
4	37,1	- 13,8	190,4
5	40,9	- 10,0	100,0
6	39,4	- 11,5	132,2
7	40,6	- 10,3	106,0
8	37,9	- 13,0	169,0
9	43,5	- 7,4	54,7
10	90,0	+ 39,1	1528,8
11	69,0	+ 18,1	327,6
12	54,3	+ 3,4	11,5
	611,1		3372,6

$$\text{Mittelwert} = 50,9 \text{ mg\%} \pm \sqrt{\frac{3372,6}{132}} = \pm 5,05$$

0, 3 RE i. t. + Hypophysektomie

Nr.	Gew. d. Tieres in g	Gew. d. Uterus in in mg
1	38	20
2	30	29
3	31	15
4	38	15
5	36	28
6	34	18, 5
7	31	18, 5
8	31	13, 5
9	35	15
10	38	14

	Gew. d. Uterus in mg%	Abweichung vom Mittelwert	Quadrat der Abweichung
1	52, 6	- 2, 6	6, 7
2	96, 6	+ 41, 4	1713, 9
3	48, 4	- 6, 8	46, 2
4	39, 5	- 15, 7	246, 4
5	77, 7	+ 22, 5	506, 2
6	54, 8	- 0, 8	0, 6
7	59, 7	+ 4, 5	20, 2
8	43, 5	- 11, 7	136, 8
9	42, 6	- 12, 6	158, 7
10	37, 0	- 18, 2	331, 2
	552, 0		3166, 9

$$\text{Mittelwert} = 55,2 \text{ mg\%} \pm \sqrt{\frac{3166,9}{90}} = \pm 5,9$$

D. DISKUSSION

Die Diskussion beschränkt sich auf Probleme, die sich aus der Morphologie ergeben und zieht dabei die physiologisch-chemische Seite weniger mit in Betracht.

Wie aus dem Punktediagramm auf Seite 21 ersichtlich, ergibt sich der höchste Wirkwert nach Verabreichung von 0,15 RE Stutenserumgonadotropin an infantile Normaltiere, wenn man das Hormon in das Gebiet der kleinzelligen Tuberkerne stereotaktisch instilliert. Um dem eventuellen Einwand zu begegnen, es handle sich bei der stereotaktischen Instillation des gonadotropen Hormons in den Hypothalamus lediglich um eine mechanische Irritation der hypophysennahen, kleinzelligen Kerngebiete und eine daraus resultierende vermehrte Produktion und Ausschüttung von gonadotropem Hormon, sei Folgendes bemerkt: stereotaktische Instillation einer indifferenten Substanz, z. B. Instillation eines Preßlings wasserfreier Glukose in den Hypothalamus der Versuchstiere, ruft keinerlei Reaktion - erkennbar an Uterus- und Ovarialvergrößerung - hervor (ENGELHARDT, 1956).

Die niedrigsten Werte erhält man nach Instillation von 0,15 RE Stutenserumgonadotropin in das Mark des Frontalhirnpoles. Sicher spielt hierbei die geringere Gefäßdichte dieses Gehirnabschnittes eine Rolle, denn nach subcutaner Verabreichung von 0,15 RE liegen die gefundenen Werte höher, was wohl auf die besseren Resorptionsbedingungen des Hormons in den allgemeinen Kreislauf zurückzuführen ist.

Die mit 0,3 RE s. c., fr. und i. t. behandelten Normaltiere zeigen insgesamt eine bedeutend stärkere Reaktion. Die Unterschiede innerhalb der einzelnen Gruppen sind geringer, doch bleibt die Reihenfolge in der Wirkungsstärke die gleiche wie bei den mit 0,15 RE behandelten

Gruppen von Tieren: also höchster Wirkwert nach Applikation von 0,3 RE i.t., es folgen die mit der gleichen Dosis subcutan behandelten Tiere, während die Hormongabe in den Frontalhirnpol den geringsten Effekt hervorruft. Insgesamt gesehen weisen die Befunde darauf hin, daß man sich bei Verabreichung von 0,3 RE einer Maximaldosis nähert. Die Werte pendeln sich auf ein nahezu konstantes Niveau ein, wobei auch die Verteilung um den Mittelwert enger wird. Man darf annehmen, daß bei Verwendung dieser Dosis der homöostatische Regulationsmechanismus überspielt wird und es sich von dieser Höhe der Dosis an lediglich um eine Substitution im üblichen Sinne handelt.

Eine Abweichung von der oben erwähnten Reihenfolge der Wirkungsstärke, an der man fast eine Gesetzmäßigkeit erkennen kann, findet sich in auffallender Weise nach Koagulation im Tuber cinereum. Hier scheinen die gefundenen Werte nicht von der Quantität des subcutan zugeführten Hormons abhängig zu sein, sondern die Werte liegen auch schon nach Verabreichung von 0,15 RE s.c. in dem sich abzuzeichnen beginnenden Maximalbereich der Normaltiere. (Oben wurde bereits erwähnt, daß eine sichere Ausschaltung der Tuberkerne sich nur im histologischen Schnittpräparat hätte nachweisen lassen können.) Es ist möglich, daß bestimmte hypothalamische Kerne, die innerhalb des inneren feedback eine "hemmende" Funktion ausüben, durch die Koagulation ausgeschaltet wurden. Dies würde gerade die Vorstellung vom Vorhandensein eines inneren feedback stützen, wonach der Hypothalamus in verschiedener Weise - fördernd und hemmend - die Spielbreite der Gonadotropinabgabe in der Adenohypophyse einstellt.

Es wäre auch möglich, daß es dadurch zu einer "Mehrproduktion" der von GUILLEMIN (1965) im Hypothalamus gefundenen Hypophysenhormone kommt. Der Autor schreibt in seiner Mitteilung:

"Wir sind absolut sicher, daß diese Hypophysenhormone im hypothalamischen Gewebe gefunden wurden und nicht durch Verunreinigung mit hypothalamischen Anteilen der Hypophyse bedingt sind. Eine der interessantesten Fragen, die sich bei dieser Beobachtung stellte, war jene nach dem wahren Ursprung dieser hypophysären oder hypophysenähnlichen Hormone, die im Hypothalamus gefunden wurden. Es wäre interessant zu wissen, ob sie einfach hypophysären Ursprungs sind und irgendwie vom hypothalamischen Gewebe absorbiert werden und dort an einer Art von "kurz feedback Mechanismus" zwischen Hypophyse und Hypothalamus beteiligt sind. Die andere Möglichkeit, vielleicht faszinierender als die erste wäre, daß diese Substanzen wirklich hypothalamischen Ursprungs wären."
Vielleicht wäre so die erhebliche Wirkwertssteigerung zu erklären, die nach subcutaner Verabreichung von 0,15 RE und Koagulation im Tuber cinereum auftritt.

Es sei hier bemerkt, daß auch noch andere Hormonaktivitäten im Hypothalamus zu finden sind (HILD und ZETLER, 1952). Doch diese gehören zu jener Gruppe von Hormonen, die vom Hypophysen-Hinterlappen-System gebildet werden und antidiuretische, vasopressorische und oxytocische Aktivität besitzen. Diese Hormone werden vom Hinterlappen an die Blutbahn abgegeben und haben mit dem erwähnten "feedback Mechanismus" zwischen Hypothalamus und Adenohypophyse nichts zu tun. (McCANN, 1957 hat sich, entgegen seiner früheren Ansicht, auch zu dieser Meinung bekannt).

Ganz aus dem Rahmen der übrigen Befunde fallen die Ergebnisse der hypophysektomierten Tiere. Diese reagierten auf Hormongaben nicht, die Uterusgewichte lagen im Normalbereich. Daraus ergibt sich die Beantwortung der eingangs gestellten Frage: da sich nach Hormoninstillation ins Tuber cinereum die höchsten Wirkwerte ergeben, beim hypo-

physektomierten Tier sich jedoch keinerlei Reaktion einstellt, muß eine direkte Wirkung der in den Hypothalamus instillierten gonadotropen Hormone auf das Hypothalamus-Hypophysen-Vorderlappensystem angenommen werden. Entscheidend ist, daß bei der Hypophysektomie die eigentliche Endstelle dieses Systems, nämlich der Vorderlappen mit entfernt wird und somit jeglicher Einfluß auf das Vorderlappen-System unwirksam wird.
Es geht ferner aus den Befunden hervor, daß der für die Sexualfunktion als wichtig postulierte Tractus parependymalis nach Entfernung der Hypophyse auf Gonadotropingaben nicht anspricht.

Auch die subcutan mit Gonadotropinen behandelten und hypophysektomierten Tiere zeigen keinerlei Reaktion. Hierfür bietet sich folgende Möglichkeit der Erklärung: Wie erwähnt war ein deutlicher Effekt der Hormongaben an der Uterusreaktion erkennbar; d.h., es wurde der Östrogeneffekt ausgewertet. Dieser ist darauf zurückzuführen, daß die Thekazellen der Follikel ihre Funktion aufnehmen, bedingt durch die Wirkung des luteinisierenden Hormons (LH). Dieses luteinisierende Hormon kann einerseits jener wirksame Anteil sein, der in dem verabreichten Stutenserumgonadotropin-Präparat enthalten ist, andererseits aber auch von der intakten Hypophyse des Tieres gebildet worden sein. In letzterem Fall wäre der Effekt auf die in dem Hormonpräparat vornehmlich enthaltene FSH-Menge zurückzuführen. Diese FSH-Menge würde die wechselseitige Funktion zwischen Adenohypophyse und Keimdrüsen anregen und in Gang bringen. Dieser Mechanismus fällt natürlich beim hypophysektomierten Tier weg.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über den Einfluß von Hypophysektomie und hypothalamischer Kernläsion auf die Wirkung von intracerebral, stereotaktisch implantierten Gonadotropinen berichtet.
Die vorliegenden Experimente gründen sich auf frühere Untersuchungen. Dabei fand sich, daß mit 0,15 RE (= 3,0 iE) behandelte Normaltiere nach Instillation in das Tuber cinereum am stärksten reagierten. Ein geringerer Effekt war nach subcutaner Verabreichung der gleichen Dosis zu erzielen, die geringste Wirkung rief Applikation des gonadotropen Hormons in das Mark des Frontalhirnpoles hervor.

Erhöht man die Hormondosis auf 0,3 RE, so ist insgesamt gesehen die Reaktion stärker, die oben erwähnte Reihenfolge der Wirkungsstärke bleibt jedoch die gleiche. Da die Mittelwerte der Uterusgewichte sehr eng zusammenliegen ist anzunehmen, daß man sich bei Verabreichung von 0,3 RE einer Maximaldosis und somit einer Substitution im üblichen Sinne nähert.

Nach Koagulation im Tuber cinereum findet sich, daß die Uterusgewichte der mit 0,15 RE subcutan behandelten Tiere bereits in dem sich abzuzeichen beginnenden Maximalbereich liegen. Die Werte der mit 0,3 RE behandelten Tiere liegen nur wenig höher, ebenfalls im Maximalbereich.

Hypophysektomierte Tiere reagieren auf das angewandte Hormon, sowohl nach Applikation in das Tuber cinereum, als auch nach subcutaner Verabreichung überhaupt nicht, die Mittelwerte der Uterusgewichte bleiben im Normalbereich.

Da die hypophysektomierten Tiere auf Hormongaben nicht reagieren,

wird darüber diskutiert, ob die in dem Stutenserumgonadotropin-Präparat enthaltene FSH-Menge die wechselseitige Funktion zwischen Adenohypophyse und Keimdrüse anregen und in Gang bringen könnte. (Innerer feedback Mechanismus)

Es wird ferner darüber diskutiert, inwieweit man an Hand der Befunde nach Koagulation im Tuber cinereum auf einen fördernden bzw. hemmenden Einfluß des Hypothalamus auf die Gonadotropinabgabe des Hypophysenvorderlappens schließen kann. Es wird hervorgehoben, daß eine bessere Auswertung in diesem Zusammenhang an Hand histologischer Präparate zu erwarten ist, was weiteren Untersuchungen vorbehalten sein soll.

Herrn Professor Dr. J. Gerlach sei für die Übernahme des Referates herzlichst gedankt.

Gleichzeitig ist es mir ein Bedürfnis, Herrn Dr. Fr. Engelhardt für die vorbildliche Einführung in die Problematik wissenschaftlich experimenteller Arbeit, sowie für seine stets hilfsbereite, beispielhafte Anteilnahme zu danken.

F. LITERATURVERZEICHNIS

BARGMANN, W.: Über die neurosekretorische Verknüpfung von Hypothalamus und Neurohypophyse. Z. Zellforsch. 34, 610-634 (1949)

- Das Zwischenhirn-Hypophysensystem Springer-Verlag, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1954

BERTHOLD, A.A.: Transplantation der Hoden. Müllers Arch. Anat., Physiol. u. wiss. Med. 1849, 42-46

CAJAL, S.R.y.: Histologie du système nerveux. II. Paris: Masson u. Cie. 1911

HILD, W.: Über Neurosekretion im Zwischenhirn des Menschen. Z. Zellforsch. 37, 301-316 (1952)

- Weitere Untersuchungen über die Neurosekretion beim Mensch und Hund. Anat. Anz., Erg.-Bd. 99, 89-91 (1952)

DAUME, G.: Injektionen von Sexualhormonen in das Gehirn von Hähnen. Diss. Berlin 1952

DUFFY, P.E. and M. MENEFFEE: Electron microscopic observations of neurosecretory granules, nerve and glia fibers, and blood vessels in the median eminence of rabbit. Amer. J. Anat. 117, 251-286 (1965)

ENGELHARDT, Fr. Über die Angioarchitektonik der hypophysär-hypothalamischen Systeme. Acta neuroveg. (Wien) 13, 129-170 (1956)

- Über die Wirkung von Gonadotropinen nach gezielter intracerebraler Instillation bei der Ratte. 4. Symp. Dtsch. Ges. Endokrin. S. 244-265. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957

- Adeno-neurohypophysäre Beziehungen beim Menschen in vergleichend-anatomischer Sicht. Ztr. Neurol. u. Psych. 184, 222-223 (1964)

- Die anatomischen Zwischenhirn-adenohypophysären Beziehungen. 71. Tagg. d. Dtsch. Ges. Inn. Med. 1965 (Wiesbaden) München: J.F. Bergmann 1965

GOMORI, G.: Observations with differential stains on human islets of Langerhans. Amer. J. Path. 17, 395-406 (1941)

GRIGORIEFF, W.: Die Schwangerschaft bei der Transplantation der Eierstöcke. Zbl. Gynäk. 21, S. 663-668 (1897)

GUILLEMIN, R.: Biochemie und Physiologie der hypothalamischen Hormone. Verhandlg. d. Dtsch. Gesellschaft für innere Medizin, 71, München: J.F. Bergmann, 1965

GURDJIAN, E.W.: The diencephalon of the albino rat. J. comp. Neurol. 43, 1-114 (1927)

HALBAN, J.: Ueber den Einfluss der Ovarien auf die Entwicklung des Genitale. Mschr. Geburtsh. 12, 496-503 (1901)

HARRIS, G.W.: The relationship of the nervous system to (a) the neurohypophysis and (b) the adenohypophysis J. Endocr. 6, 17-19 (1949)

- The hypothalamus and endocrine glands. Brit. med. Bull. 6, 345-350 (1950)

- Neural control of the pituitary gland. Brit. med. J. 1951 I, 559-627

- Recent advances concerning the relationship between the hypothalamus and pituitary gland. Acta physiol. pharmacol. neerl. 3, 289 (1954)

- Neural control of the pituitary gland. London: Edward Arnold 1955

-	Pituitary-hypothalamic mechanism. Arch. Neurol. Psychiatr. (Chic.) 13, 124-126 (1955)
-	Hypothalamic control of the anterior lobe of the hypophysis. In: Hypothalamic-hypophysial interrelationships (W.S. FIELDS, R. GUILLEMIN, Ch. A. CARTON), S. 31-42. Springfield: Ch. C. Thomas 1956
HESS, M.:	Die Bedeutung des 3. Ventrikelgebietes (Diencephalon) für den Scheidencyclus der Ratte. Arch. Gynäk. 179, 300-310 (1951)
HOHLWEG, W.:	Über die Corpus-Luteum-Hormon-Wirkung des Desoxycorticosterons. Zbl. Gynäk. 1939, 1143
-	Die Hormone der Keimdrüsen In Handbuch der Frauenheilkunde von SEITZ-Amreich 1, 565 (1952)
- und K. JUNKMANN	Die hormonal-nervöse Regulierung der Funktion des Hypophysenvorderlappens. Klin. Wschr. 1932, 321-323
KENT, G.C.:	Induction of psychic heat in ovariectomized hamsters with progesterone and its increased effectiveness when administered centrally via the brain ventricles. Anat. Record 101, 677 (1948)
KNAUER, E.:	Einige Versuche über Ovarientransplantation bei Kaninchen. Zbl. Gynäk. 20, 524-528 (1896)
KRIEG, W.J.S.:	The hypothalamus of the albino rat. J. comp. Neurol. 55, 19-89 (1932)
KRÜCKE, W.:	Über das Längsbündel in der Substantia gelatinosa centralis des Rückenmarks (Fasciculus parependymalis) und über seine Bedeutung für die Verbindung der vegetativen Zentren des Hirnstammes mit denen des Rückenmarkes. Dtsch. Z. Nervenheilk. 160, 196-220 (1949)
LARUELLE, M.L.:	Le système végétatif meso-diencéphalique. Rev. neurol. 1, 809-842 (1934)

Mc CANN, S.M.: The ACTH-releasing activity of the posterior lobe of the pituitary. Endocrinology 60, 664-676 (1957)

REIN, H. und M. SCHNEIDER: Physiologie des Menschen. 13./14. Aufl., S. 208 (Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1960)

SMITH, P.E.: The disabilities caused by hypophysektomy and their repair. J. Amer. med. Ass. 88, 158-161 (1927)

- Hypophysektomy and a replacement therapy in the rat. Amer. J. Anat. 45, 205-273 (1930)

SPATZ, H., R. DIEPEN und V. GAUPP: Zur Anatomie des Infundibulum und des Tuber cinereum beim Kaninchen. Dtsch. Z. Nervenheilk. 159 229-268 (1948)

SZENTÁGOTHAI, J.: Die Rolle diencephaler Mechanismen bei der Rückwirkung von Schilddrüsen-, Nebennierenrinden- und Sexualhormonen auf die Funktion des Hypophysenvorderlappens. In: Pathophysiologia diencephalica, S. 560-571. Wien: Springer 1958

- Nervale Schaltmechanismen der hypothalamo-adenohypophysären Steuerung. 71. Tgg. d. Dtsch. Ges. Inn. Med. 1965 (Wiesbaden). München: J.F. Bergmann 1965

WEISSCHEDEL, E.: Die Hypophysektomie an infantilen Ratten. Dtsch. Z. Chir. 259, 223-234 (1944)

ZETLER, G.: Über den Hormongehalt von Hypophysenhinterlappen und vorderem Hypothalamus dürstender Hunde. Naunyn - Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 216, 193-195 (1952)

- und W. HILD: Über die neurosekretorische Tätigkeit des hypothalamisch-neurohypophysären Systems der Säugetiere. Pubbl. Staz. zool. Napoli, Suppl. 24, 15-16 (1954)

LEBENSLAUF

Am 21.12.1940 wurde ich als Sohn des Studienprofessor Ernst Lapp und seiner Ehefrau Josefine, geb. Salch, in Hammelburg/Ufr. geboren.

Ich besuchte 4 Jahre die Volksschule und anschließend 6 Jahre das Gymnasium meiner Heimatstadt. Die letzten 3 Jahre meiner Schulzeit absolvierte ich am Alten Gymnasium Würzburg, wo ich im Juli 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Mein Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1960/61 an der Universität Würzburg. Die Naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich dort im September 1961 ab, die Ärztliche Vorprüfung im April 1963. Den klinischen Teil meines Studiums absolvierte ich ebenfalls an der Universität Würzburg, und legte in der Zeit von Anfang März bis Ende Juli 1966 das Staatsexamen ab.

Meine erste Stelle als Medizinalassistent trat ich am 15.9.1966 in der Neurochirurgischen Universitätsklinik Würzburg an und blieb dort bis zum 15.4.1967. Seit 1.5.1967 bin ich im Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Heidberg auf der chirurgischen Abteilung als Medizinalassistent tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.
Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Alex Lapp

VERVIELFÄLTIGUNG
Schmitt u. Meyer
Würzburg
Moltkestraße 10

VERVIELFÄLTIGUNG
Schmitt u. Meyer
Würzburg
Moltkestraße 10